

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 346

**LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN
DE L'ŒSOPHAGE CHEZ L'ENFANT**

(à propos d'un cas et d'une revue de la littérature).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc Bernard FLEURY

né le 9 Juin 1948

à MACON (Saône-et-Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554221_0009

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 346

**LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN
DE L'ŒSOPHAGE CHEZ L'ENFANT**

(à propos d'un cas et d'une revue de la littérature).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc Bernard FLEURY

né le 9 Juin 1948

à MACON (Saône-et-Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE (LYON-2012)

Année 1972 - N° 106

LYMPHOMES MALIN NON HODGKINIEN
DE L'ŒSOPHAGE CHEZ L'ENFANT
(à propos d'un cas et d'une revue de la littérature)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 27 septembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc Bernard FLEURY

né le 6 juin 1952

à MACON (Saône-et-Loire)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

=====

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMEN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie-Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie Appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

=====

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

=====

Mrs	ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
	BERARD Philippe	Chirurgie Générale
	BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme	BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs	CABANAC Michel	Physiologie
	CROISILLE Marc	Radiologie
	DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
	DUBOIS Paul	Histologie
	HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
	JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
	JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
	LAIR Jacques	Stomatologie
	LEVRAT Roger	Médecine Interne
	LOMBARD-PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
	MICHEL Albert	Anesthésiologie
	MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
	PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
	REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
	REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
	ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
	ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
	TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
	TETE Roger	Médecine Interne
	THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
	TOUBOUL Paul	Cardiologie
	TREPPON Christian	Clinique Médicale "A"
	TRILLET Marc	Neurologie

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur M. JAUBERT DE BEAUJEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. HERMIER

Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON

Monsieur le Professeur Agrégé N. PHILIPPE

Monsieur le Docteur H. DUC

A M E S P A R E N T S,

*Puisse ce travail être un témoignage
de toute ma tendresse filiale,
et une récompense pour tous les
sacrifices consentis.*

A B R I G I T T E,

A B E R T R A N D,

A T O U T E M A F A M I L L E, M A B E L L E F A M I L L E,

A M E S A M I S.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur JAUBERT DE BEAUJEU

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de notre Jury.*

*Nous lui sommes infiniment reconnaissant de
l'accueil qu'il nous a réservé.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de notre respectueuse gratitude.*

A NOS JUGES :

- Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER

Nous le remercions d'avoir accepté de s'intéresser à notre travail et de l'honneur qu'il nous fait en nous jugeant.

Qu'il soit assuré de notre profond respect.

- Monsieur le Professeur Agrégé P. BRYON

Nous le remercions de la bienveillance de son accueil et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger parmi nos jurés.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

- Monsieur le Professeur Agrégé N. PHILIPPE

Nous le remercions de l'amabilité avec laquelle il a accepté d'être notre juge.

Qu'il soit assuré de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

- Monsieur le Docteur DUC

Qui a inspiré ce travail.

Nous avons eu le privilège d'être un de ses internes, et nous avons pu mieux que quiconque apprécier ses grandes qualités humaines et professionnelles.

Que ce travail soit pour lui le témoignage d'une profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur M. BRUNAT - MENTIGNY

Nous avons réalisé ce travail avec elle. Son infinie gentillesse, son aide inlassable ont grandement facilité notre tâche.

Malgré ses nombreuses occupations, elle a toujours trouvé le temps de nous recevoir, et nous avons apprécié ses profondes qualités humaines.

Qu'elle accepte ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur P. NOEL

Son accueil bienveillant nous a beaucoup touché.

Nous le prions d'accepter nos sincères remerciements.

A tous les médecins du Centre Hospitalier de Roanne
en particulier à ceux qui nous ont accueilli dans
leur service

Monsieur le Docteur A. DEPIERRE

M. DUC

R. GAJA

J. GIRERD

L. VOLLE

F. GOUTORBE

J. LAVOPIERRE

R. BUISSON

Nous les remercions pour l'accueil bienveillant
qu'ils nous ont toujours réservé dans leurs services.

A tous nos camarades de l'Internat de Roanne.

S O M M A I R E

	Pages
1 - INTRODUCTION	2
2 - HISTORIQUE	4
3 - OBSERVATION	5
4 - LOCALISATIONS OESOPHAGIENNES DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS	11
5 - LOCALISATIONS DIGESTIVES CHEZ L'ADULTE	19
6 - LOCALISATIONS DIGESTIVES CHEZ L'ENFANT	23
7 - TRAITEMENT DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS CHEZ L'ENFANT	36
8 - DISCUSSION	41
9 - CONCLUSIONS	43
10 - BIBLIOGRAPHIE	45

I N T R O D U C T I O N

Le terme de lymphome malin est couramment utilisé dans la littérature pour désigner plusieurs entités cliniques. Ce diagnostic inclut des lymphosarcomes, des réticulosarcomes, des lymphomes giganto-folliculaires et la maladie de Hodgkin. Des néoplasmes primitifs des os sont parfois inclus dans les séries publiées.

Les termes de lymphosarcomes et de réticulosarcomes désignent des tumeurs malignes développées aux dépens des constituants cellulaires normaux des organes lymphoïdes. Ces tumeurs peuvent être localisées en un point du tissu lymphoïde ou disséminées. Elles semblent évoluer par foyers métastatiques à partir d'une lésion primitive et pouvoir comporter, quel que soit le type histologique, une "phase leucémique". Il n'existe probablement pas plusieurs maladies, mais plusieurs expressions de la même maladie.

Les lymphosarcomes et les réticulosarcomes sont également appelés hématosarcomes non Hodgkiniens ou *lymphomes malins non Hodgkiniens* afin de les distinguer plus nettement de la maladie de Hodgkin. C'est ce dernier terme que nous utiliserons préférentiellement dans ce travail.

Les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant sont des affections polymorphes dans leur présentation, leur extension et leur mode évolutif. De nombreux aspects permettent de les différencier des formes de l'adulte.

A partir d'une observation de localisation oesophagienne d'un lymphome malin non Hodgkinien chez un enfant de 13 ans 1/2, nous nous sommes proposés de rechercher les cas semblables publiés dans la littérature.

Bien que les localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens soient fréquentes chez l'enfant, il ne semble pas qu'il ait déjà été fait mention d'une atteinte oesophagienne par un lymphosarcome à cet âge.

Nous avons donc recherché s'il existait des cas de localisation oesophagienne de lymphome chez l'adulte, et nous exposons les quelques observations colligées dans la littérature. Les observations publiées étant peu nombreuses et parfois difficilement comparables, il nous a paru malaisé d'en tirer des caractéristiques propres aux localisations oesophagiennes de ces hémopathies particulières.

Nous nous sommes donc surtout attachés à définir les aspects particuliers des lymphomes malins non Hodgkiniens à localisation digestive chez l'adulte, puis plus spécialement chez l'enfant.

La dernière partie a été consacrée à l'étude critique du cas servant de base à ce travail, en insistant sur la conduite thérapeutique.

- oOo -

H I S T O R I Q U E

Dès 1863, Virchow séparait les sarcomes des leucémies. Les travaux de la fin du XIXème siècle, ceux notamment de Kundrat (1893), de Paltauf, de Sternberg et de Reed ont permis de relativement bien distinguer ces affections des autres hémopathies malignes lymphoïdes et surtout de la maladie de Hodgkin.

La notion de réticulosarcome apparaît plus tardivement avec les travaux de Ewing, de Oberling et de Roulet.

A la suite de ces travaux et après 1930, de nombreuses études ont été publiées, tout particulièrement celles de Gall et Mallory, de Masson, de Mathé et de Rappaport. Selon les travaux et en fonction des conceptions de leurs auteurs, la fréquence des différentes formes histologiques est variable. La difficulté de certains diagnostics histologiques augmente ces discordances.

Après 1966, un accord semble se faire pour la quasi totalité des hématologistes intéressés à ces problèmes sur la classification proposée par Rappaport. Elle reste longtemps la référence à laquelle il est légitime de se rapporter pour le diagnostic de ces tumeurs.

Depuis quelques années, de nombreuses publications ont été faites sur ces tumeurs. Devant le bouleversement de nos connaissances, tant du point de vue immunologique que du point de vue morphologique et histologique, de multiples nouvelles classifications ont été proposées (Diebold, Dorfman, Lennert, Lukes).

Ces nouvelles classifications proposées actuellement tiennent compte de l'hétérogénéité du système lymphoïde et des divers degrés de transformation morphologique des cellules lymphoïdes. Les changements majeurs portent sur la nature B lymphocytaire des sarcomes folliculaires (nodulaires) et la nature lymphoïde probable des sarcomes à grandes cellules (immunoblastiques).

OBSERVATION PERSONNELLE

Enfant Thierry AUC ..., né le 01 Janvier 1964 :

Le 20 Octobre 1977, le jeune Thierry AUC... alors âgé de 13 ans et 8 mois est hospitalisé au Centre Hospitalier de Roanne (Service du Docteur Duc) pour une dysphagie d'apparition récente accompagnée dans les jours précédant l'hospitalisation de rejets alimentaires.

Cet enfant ne présentait pas d'antécédents médicaux particuliers si ce n'est une adénite axillaire traînante pour laquelle il avait été hospitalisé en août 1976 dans le Service du Docteur Revol; l'exérèse chirurgicale avait alors montré l'origine infectieuse et une antibiothérapie prolongée avait été instituée. Depuis cette date, l'enfant n'avait pas présenté de symptômes retenant l'attention.

L'histoire clinique débute en octobre 1977 par de vagues douleurs abdominales accompagnées de dysphagie; la gêne à la déglutition s'est progressivement accentuée jusqu'à rendre impossible toute prise alimentaire la veille de l'hospitalisation; quelques nausées accompagnent cette dysphagie.

A l'examen le 20 octobre 1977, l'enfant a un aspect floride, pesant 44,7 kg pour 155,5 cm. L'examen somatique se révèle strictement normal. La cuti est positive mais l'enfant a eu le B.C.G.; la radiographie pulmonaire est normale, le bilan biologique également (ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, numération-formule sanguine).

Un examen O.R.L. est pratiqué le 24 octobre 1977 par le Docteur Goutorbe; il ne montre pas de lésion du pharynx ni de l'oropharynx.

Une radiographie de l'oesophage est réalisée le 25 octobre 1977 (Docteur Ravaux) : "déglutition de deux gorgées de baryte mettant en évidence une volumineuse lacune à développement postérieur, à partir de la paroi intérieure de l'oesophage, au niveau du tiers moyen. Cette lacune a des contours relativement réguliers, polylobés. Elle s'étend sur 7cm de hauteur et ne laisse

persister qu'un petit défilé de la lumière oesophagienne en arrière".
(Photo 1 et 2).

Sur ces données, une fibroscopie est pratiquée le 27 octobre 1977 par le Docteur Frairot (n° 1234) : "endoscopie sans problème; on passe le carrefour de Killian sans difficulté et on tombe à peine à 30 cm des arcades dentaires sur une néoformation bourgeonnante, polycyclique, hémorragique et d'aspect franchement malin. On fait rapidement des photographies et 5 ou 6 biopsies en plein bourgeon tumoral. L'aspect plaide plutôt en faveur d'une néoformation maligne; il est impossible de franchir la région envahie et l'extension basse ne peut être mesurée". (Photo 1).

Le compte rendu de l'examen anatomo-pathologique fait par le Docteur Truchot (n° 764282) note : "oesophage : 6 fragments; de rares lambeaux de muqueuse oesophagienne persistent, sous forme de quelques cellules malpighiennes encore normales. L'ensemble des prélèvements apparaît constitué par un tissu lymphoïde comportant quelques zones de nécrose hémorragique. Le tissu lymphoïde apparaît manifestement tumoral, formé par des éléments jeunes très souvent dystrophiques, à noyaux irréguliers, souvent contournés ou bilobés, multinucléolés; les mitoses sont extrêmement fréquentes. Le diagnostic de lymphome malin de type V, paraît certain. En somme : muqueuse malpighienne envahie et détruite par un processus néoplasique : lymphome malin de type V. Cette lame déjà vue par le Docteur Beurlet sera également montrée au Docteur Bryon pour confirmation du type histologique de ce lymphome malin".

Devant ces résultats et sur le fait que l'alimentation liquide qui était possible à l'entrée devient plus difficile de jour en jour, l'enfant est confié au Professeur Jaubert de Beaujeu le 28 octobre 1977.

Lors de son départ à Lyon, l'enfant ne pesait plus que 40,900 kg (au lieu de 44,700 kg le jour de son entrée, une semaine plus tôt). L'ionogramme sanguin est normal ainsi que la glycémie.

Dès le 29 octobre 1977 une gastrostomie est pratiquée dans le service du Professeur Jaubert de Beaujeu : "courte médiane sus ombilicale. Exploration de la région hiatale qui ne semble pas montrer de ganglions. Gastrostomie à la manière de Fontan avec une sonde Malecot n° 26. Fermeture en deux plans au Dexon".

Dans les suites opératoires qui furent simples, l'enfant ne reçut aucun traitement spécifique en dehors de la réhydratation (en particulier pas de corticoïdes).

L'enfant est muté le 31 octobre 1977 au Centre Léon Bérard dans le service de Madame le Docteur Brunat-Mentigny pour mise en route d'une chimiothérapie.

L'examen clinique pratiqué à l'entrée ne met pas en évidence d'adénopathie ni d'hépto- ou de splénomégalie. La radiographie pulmonaire est normale, l'auscultation cardiaque est normale ainsi que l'électrocardiogramme. Il semble que l'enfant avale déjà plus facilement.

Il est donc décidé d'entreprendre une polychimiothérapie qui est commencée dès le 31 octobre 1977. Ce traitement associe Vincristine, Adriamycine, Cyclophosphamide et Prednisone. L'enfant reçoit ainsi, $1,5 \text{ mg/m}^2$ d'Oncovin le 31 octobre, 75 mg/m^2 d'Adriblastine le 01 Novembre et 300 mg/m^2 d'Endoxan les 02 et 03 novembre; de la Prednisone est associée à la dose de 40 mg/m^2 du 31 octobre au 17 novembre.

A la fin de cette première cure, l'enfant va très bien; il mange normalement; l'état clinique est parfait.

Un myélogramme est pratiqué le 03 novembre 1977 (Docteur Charrin) : "sang médullaire pauvre qui contient de nombreux éléments rétractés. Pas d'anomalies notables des lignées neutrophile et érythroblastique avec à côté environ 20 à 25% d'éléments lymphoïdes souvent jeunes parmi lesquels quelques lymphoblastes sans cellules sarcomateuses évidentes".

Le 09 novembre, une lymphographie est pratiquée par le Docteur Chassard : "lymphographie simple : échec du côté droit. Les ganglions pelviens gauches et lombaires des 2 côtés sont normaux. Poumons et médiastin sont normaux".

Les radiographies oesophagiennes montrent, après cette première cure, une disparition totale des lésions. On décide d'enlever la gastrostomie. (Photo 3).



PHOTO N° 1

RADIO DE L'OESOPHAGE ET VUE ENDOSCOPIQUE DE LA LESION AVANT
TRAITEMENT

PHOTO N° 2

RADIO DE L'OESOPHAGE AVANT TRAITEMENT

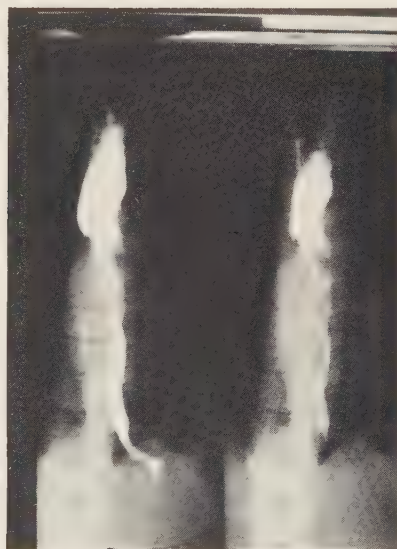


PHOTO N° 3

CONTROLE RADIOGRAPHIQUE APRES
LA 1ère CURE DE CHIMIOTHERAPIE

Une nouvelle cure est faite du 21 au 24 Novembre comportant l'association :

- Oncovin : 1,5 mg/m² le premier jour
- Adriamycine : 75 mg/m² le deuxième jour
- Endoxan : 300 mg/m² le troisième et le quatrième jour.

Une troisième cure est pratiquée du 12 au 15 décembre 1977.

Le 14 décembre une fibroscopie de contrôle est faite par le Docteur Hartemann : "après prémédication simple, première descente prudente de l'oesophage sous contrôle de la vue. Il n'existe plus aucun rétrécissement, aucune anomalie de la muqueuse. On a seulement l'attention attirée par une coloration jaunâtre anormale de la muqueuse oesophagienne au niveau aortique sur plusieurs centimètres. A ce niveau, la muqueuse est moins souple que plus bas. On passe sans difficulté le fibroscope de 9 mm jusqu'à l'estomac qu'on n'explore pas en raison de nausées importantes".

Par la suite, les cures sont répétées toutes les trois semaines.

Le 08 mars 1978, les radiographies de l'oesophage sont normales. L'examen clinique de l'enfant est toujours négatif.

L'enfant reçoit en tout 8 cures complètes. Au terme de ce traitement son état est toujours très satisfaisant. Les radiographies pulmonaires et oesophagiennes sont normales. L'examen clinique est toujours satisfaisant; on doit cependant noter une disparition des réflexes ostéotendineux (liée à l'Oncovin).

Le traitement d'entretien comporte l'association tous les 15 jours d'une injection d'Oncovin (1,5 mg/m²) le premier jour et d'Endoxan (300 mg/m²) les deuxième et troisième jours.

Actuellement l'état de l'enfant reste tout à fait satisfaisant. La dysphagie n'est jamais réapparue. L'examen clinique reste normal (pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie; aucune adénopathie palpable). Il pèse 51,400 kg pour une taille de 160,5 cm (en août 1978).

Toutefois, le recul est encore bien insuffisant pour pouvoir considérer cet enfant comme guéri. Le traitement devant durer 18 mois, il sera poursuivi jusqu'en avril 1979 selon les modalités d'entretien exposées ci-dessus.

La surveillance comportera des radiographies thoraciques tous les trois mois et des myélogrammes tous les six mois.

Un bilan complet comprenant principalement des radiographies de l'oesophage, une fibroscopie et un myélogramme sera pratiqué à l'arrêt du traitement.

A partir de cette observation, nous avons recherché des cas semblables dans la littérature.

Nous n'avons pas trouvé d'observation correspondante chez l'enfant.

Chez l'adulte, les cas d'atteinte oesophagienne sont également rares, mais quelques observations ont été publiées.

Nous nous arrêterons surtout sur les plus détaillées d'entre elles.

LOCALISATIONS OESOPHAGIENNES DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Les lymphosarcomes de l'oesophage sont des affections extrêmement rares. Leur fréquence semble pouvoir être chiffrée à environ 1 % des localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens, mais ceci ne peut être qu'une approximation car nombreux sont les auteurs qui ne signalent pas leur présence sur de grandes séries d'atteinte lymphosarcomateuse du tube digestif, ou qui ne les citent que comme données statistiques, sans apporter d'autres détails.

Ces tumeurs sont développées aux dépens des formations lymphoïdes rudimentaires de la couche sous-muqueuse de l'oesophage. Elles peuvent être primitives ou être la conséquence d'un envahissement par contiguité à partir d'un ganglion lymphosarcomateux. Elles peuvent également s'intégrer dans le cadre d'une atteinte diffuse du tube digestif par le processus lymphosarcomateux.

Ainsi, Terracol en 1938 ne trouve qu'un seul cas de lymphosarcome de l'oesophage : celui de Stephan (en 1890), cité par bien d'autres auteurs (Bérard et Sargnon, Machelard-Fayolle). Il s'agit du cas d'un garçon de 4 ans atteint d'un lymphosarcome de la moitié inférieure de l'oesophage dont le signe révélateur avait été une dysphagie.

Plus récemment, de nombreux auteurs, dans leurs travaux sur les localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens, ne citent aucune localisation oesophagienne.

Ainsi Naqvi et coll. en 1969 ont inventorié 162 cas de lymphomes malins à localisation digestive, dont plus de 50% étaient des lymphosarcomes. Seulement quatre de leurs malades se sont plaints de dysphagie. Ils ne signalent pas de localisation oesophagienne chez ces malades qui avaient par ailleurs des tumeurs du cardia. Ces mêmes auteurs ont réuni une bibliographie

de 1750 cas de lymphomes digestifs; dans ces séries, il n'y a apparemment pas d'atteinte oesophagienne.

. Loehr et coll. en 1969 étudient 100 cas de lymphomes malins à localisation digestive. Dans 4 cas seulement, le signe clinique dominant est la dysphagie; mais ces auteurs ne signalent pas d'atteinte macroscopique de l'oesophage, sans préciser si cet organe a été examiné microscopiquement.

. Najman en 1977, dans une série de 31 observations de localisation digestive (dont 12 cas de lésions primitives) colligées parmi 200 cas de lymphomes malins non Hodgkiniens ne cite pas d'atteinte oesophagienne.

. Voigt en 1978, dans un travail portant sur 35 observations de lymphomes digestifs (29 adultes et 6 enfants), ne trouve pas non plus d'atteinte oesophagienne.

Cependant, bien que rare dans la littérature, des cas d'atteinte oesophagienne dans le cadre des lymphomes malins non Hodgkiniens sont cités; mais c'est souvent sans détail, les cas n'étant donnés qu'à titre statistique.

. On trouve ainsi chez Allen le cas d'un lymphoblastosarcome de l'oesophage dans une série de 79 cas d'atteinte du tractus gastro-intestinal. Il ne signale que la rapidité du décès survenant deux mois après oesophagectomie suivie de radiothérapie.

. Wang et Petersen dans un article consacré aux manifestations radiologiques des lymphomes malins du tractus gastro-intestinal signalent 9 cas d'atteinte oesophagienne sur les 165 patients de la série.

Ils ne détaillent que 4 de ces cas précisant que 2 cas seulement étaient des atteintes isolées de l'oesophage (atteinte du tiers moyen dans un cas, du tiers supérieur dans l'autre); les deux autres cas comportaient une atteinte de l'oesophage associée à des localisations ganglionnaires médiastinales ou para-oesophagiennes.

Cependant ces auteurs utilisant uniquement le terme de lymphomes malins dans leur article ("malignant lymphoma") il est possible que certains des cas cités soient en réalité des manifestations d'une maladie de Hodgkin.

. Moschetti signale également un cas de réticulosarcome de l'oesophage cervical se traduisant cliniquement par une dysphagie.

. Busch et Asch dans une série de 1555 cas de localisations digestives ne signalent qu'un cas d'atteinte oesophagienne, sans donner de détails.

. Freeman et coll. dans une autre grande série de 1467 cas de localisations extra-ganglionnaires de lymphomes malins non Hodgkiniens ne font mention que de 3 cas comportant une atteinte de l'oesophage.

Ils n'apportent aucun renseignement sur les manifestations cliniques qui ont précédé la découverte de ces tumeurs, de même qu'ils n'en précisent pas la nature histologique.

. Rosenberg dans son travail consacré à 1269 cas de lymphomes malins non Hodgkiniens ne signale à titre statistique que 19 localisations oesophagiennes; 10 de ces localisations furent des découvertes d'autopsie.

Quelques travaux consacrés aux atteintes oesophagiennes par un processus lymphosarcomateux ont fait l'objet de publications détaillées. Dans la majorité des cas, l'atteinte oesophagienne est secondaire; elle est souvent le résultat de la compression extrinsèque par un ganglion ou s'intègre dans une atteinte étendue à tout le tube digestif.

. Ainsi, Mery dans sa thèse en 1960 décrit un cas de lymphosarcome de l'oesophage chez un homme de 59 ans ayant une localisation lymphosarcomateuse primitive au niveau du rectum.

Des localisations digestives successives apparaissent malgré le traitement (rectum, amygdales, estomac, oesophage, grêle). Le malade présente également des localisations extra-digestives.

Le type histologique est un lymphoblastosarcome. Le décès survient 3 ans après les premières manifestations digestives, malgré la radiothérapie.

. Bousser et coll. rapportent un cas de fistule oesophagienne au cours d'un lymphosarcome chez une jeune femme de 23 ans. L'atteinte oesophagienne apparaît après un an et demi d'évolution d'un lymphosarcome dont la première manifestation se situait au niveau des ganglions médiastinaux, et qui avaient été traitée par une radiothérapie de 3000 rads associée au cyclophosphamide.

La rechute est annoncée par l'installation d'une dysphagie, une réapparition des adénopathies et une paralysie récurrentielle gauche.

La malade reçoit des moutardes à l'azote et des corticoïdes, sans grand succès. La dysphagie devient alors totale, et on administre 3250 rads à la malade; mais alors apparaissent des fausses routes. La fistule oesophago-trachéale est opérée mais récidive. L'autopsie montre un oesophage envahi, de même que les ganglions latéro-oesophagiens.

Dans cette observation, l'endoscopie oesophagienne était négative au début. C'est uniquement après l'apparition de la dysphagie, puis de fausses routes que l'endoscopie associée à la biopsie montra les lésions oesophagiennes et leur nature.

. Caruso et Berk étudient en 1970 les lymphomes malins non Hodgkiniens et plus particulièrement les lymphomes de l'oesophage en insistant sur leur aspect radiologique.

Ils rapportent un cas personnel de lymphosarcome de l'oesophage chez une femme de 52 ans présentant une dysphagie, des épigastralgies et une altération de l'état général. Une première localisation à l'amygdale gauche réagit bien à un premier essai thérapeutique associant cyclophosphamide et radiothérapie de l'oropharynx.

Après 14 mois d'évolution, une dysphagie marquée amène la découverte de l'envahissement de l'oesophage par contiguité à partir d'une adénopathie para-oesophagienne.

. Carnovale et Goldstein en 1977 ont consacré un travail aux manifestations radiologiques des lymphomes oesophagiens.

Ils présentent 7 cas de lymphomes avec atteinte oesophagienne; mais tous ces cas comportent au moins une autre localisation gastro-intestinale.

L'âge des patients est compris entre 30 et 71 ans. Du point de vue histologique, la tumeur est un réticulosarcome dans 4 cas, un lymphosarcome dans 2 cas et un sarcome indifférencié dans 1 cas. Les localisations digestives associées comportent dans tous les cas une atteinte gastrique; le duodenum est atteint dans 2 cas, le grêle dans 1 cas et le colon également dans 1 cas.

La dysphagie n'est retrouvée que dans la moitié des cas; l'atteinte de l'état général (anorexie, amaigrissement) est plus généralement retrouvée; 2 cas comportent des douleurs abdominales et 1 cas des vomissements.

Les aspects radiologiques comportent des aspects polypoïdes avec ou sans ulcération, des sténoses ulcérées, des aspects évoquant une masse intra-murale, un aspect varicoïde ou de multiples nodules sous-muqueux.

. Enfin, sans détailler ses observations, Vallin résume quelques aspects particuliers aux localisations oesophagiennes des lymphosarcomes.

Il constate que les atteintes prédominent aux extrémités de l'organe. Cliniquement, elles semblent dominées par la fréquence de la dysphagie. Radiologiquement, elles donnent des images lacunaires si leur développement est intra-oesophagien, et des images de tumeur du médiastin si leur développement est extra oesophagien.

L'histologie montre que la tumeur naît dans la sous-muqueuse, peut respecter la muqueuse, et l'infiltration pariétale semble limitée. L'évolution moyenne est de 5 à 6 mois; la radiothérapie post-opératoire n'empêche pas les récurrences régionales et les métastases.

Finalement, très peu nombreux sont les cas de travaux rapportant des lymphosarcomes oesophagiens primitifs. Encore faut-il remarquer que dans ces observations l'atteinte digestive isolée est souvent accompagnée de localisations ganglionnaires.

Seulement 3 cas sont décrits avec détail dans la littérature :

. Wang et Petersen rapportent en 1944 une localisation oesophagienne sur 20 cas de lymphosarcome du tube digestif. Il s'agit de celui d'une femme âgée de 62 ans qui avait été hospitalisée pour un syndrome associant des vomissements durant depuis 5 mois, des douleurs épigastriques à type de brûlures et une dysphagie. L'état général était très altéré, la patiente ayant maigri de 30 kg en un an.

L'examen clinique était pauvre, ainsi que les données des examens biologiques.

La radiographie de l'oesophage montrait une image en soustraction sur le cardia avec un aspect rétréci et irrégulier du bas oesophage.

A l'intervention, on notait une tumeur envahissant les deux derniers centimètres de l'oesophage et s'étendant au cardia. On ne trouvait ni métastase hépatique, ni envahissement lymphatique régional. Le diagnostic porté sur la pièce anatomique était celui de lymphosarcome.

Deux ans après l'exérèse, la patiente a de nouveau été hospitalisée pour subir une mastectomie gauche pour adénocarcinome mammaire avec métastases axillaires.

Deux ans et 4 mois après la première intervention, l'état général de la patiente était très satisfaisant.

. Plus récemment, Nissan rapporte en détail le cas d'un lymphosarcome oesophagien chez un homme de 54 ans :

Monsieur KA..., âgé de 54 ans est hospitalisé en raison de difficultés croissantes à la déglutition et d'un amaigrissement de 12 kg au cours des 3 mois qui ont précédé l'hospitalisation.

A l'examen, le malade semble en mauvais état général, émacié, légèrement dyspnéique. On note une matité et une diminution du murmure vésiculaire dans la base pulmonaire gauche. Dans la région para-ombilicale gauche on palpe une masse mobile, non tendue, de 5cm de diamètre.

Le bilan biologique est normal.

La radiographie thoracique révèle un épanchement pleural gauche.

La radiographie de l'oesophage montre une obstruction presque complète au niveau du tiers inférieur de l'oesophage.

L'oesophagoscopie montre une muqueuse surélevée et de couleur grisâtre à 35cm des arcades dentaires.

L'examen anatomo-pathologique pratiqué sur les biopsies de l'oesophage et de la tumeur para-ombilicale montre un lymphocytosarcome de même apparence sur les deux prélèvements. La tumeur est composée de lymphocytes assez bien différenciés avec quelques variations de taille et de différenciation, on ne trouve pas de cellule réticulaire et il n'y a pas de formation folliculaire.

Une irradiation totale de 4000 rads est réalisée sur l'oesophage et la masse abdominale. 2 g de cyclophosphamide sont injectés en intra-veineux.

Les deux tumeurs répondent remarquablement bien à ce traitement et disparaissent en deux mois.

Le patient est revu une fois par mois pendant 6 ans. Il ne présente aucun trouble de la déglutition, travaille normalement et est considéré comme guéri.

La radiographie de l'oesophage pratiquée 6 ans après son admission est normale.

. Enfin Worgan et Baldock rapportent l'observation d'un lymphosarcome oesophagien chez une malade de 72 ans :

Madame O.W..., âgée de 72 ans est vue en mai 1973 pour un enrrouement variable existant depuis 5 mois, et une dysphagie croissante pour les aliments solides depuis 1 mois. Elle a également noté une tuméfaction à la partie inférieure droite du cou depuis 1 mois et qui augmente progressivement de volume. Son état général est par ailleurs bon. Elle ne fume pas.

L'examen montre une femme alerte pour son âge. La palpation du cou révèle une masse ganglionnaire ferme au niveau du tiers inférieur du sterno-cléido-mastoïdien droit. Cette masse est peu mobile. Aucune autre anomalie n'est retrouvée à l'examen clinique; en particulier pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie, ni aucune autre adénopathie.

La radiographie thoracique montre un médiastin normal et des champs pulmonaires normaux.

On ne note pas d'anomalies sur les examens biologiques.

L'oesophagoscopie montre une masse jaunâtre à 19 cm des incisives supérieures. La masse est recouverte d'une muqueuse normale et obstrue totalement la lumière oesophagienne. Le sphincter crico-pharyngé et la partie sus-jacente sont normaux.

Une biopsie est pratiquée et l'examen anatomo-pathologique montre un lymphosarcome avec lymphocytes bien différenciés et quelques aires de lymphoblastes.

Le traitement comporte une radiothérapie. Une dose-tumeur totale de 3000 rads est donnée en 4 semaines sur la partie supérieure de l'oesophage et sur les ganglions envahis. A la fin de la cure, la déglutition est normale et la patiente n'a plus d'enrouement. Les ganglions ne sont plus palpables.

Deux semaines après la cure, la radiographie de l'oesophage est normale. Une lymphographie montre que les ganglions para-aortiques et médiastinaux sont normaux.

Au moment de la rédaction de l'article (en 1976), la patiente est restée 18 mois sans rechute et est en bonne santé. Les radiographies pulmonaires répétées sont normales.

En somme, nous disposons de trop peu d'éléments pour pouvoir résumer les caractéristiques propres aux lymphomes de l'oesophage.

C'est pourquoi nous nous sommes attachés à définir, dans un cadre plus général, les caractéristiques propres aux localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens chez l'adulte, puis chez l'enfant.

LOCALISATIONS DIGESTIVES DES LYMPHOSARCOMES CHEZ L'ADULTE

I - LOCALISATIONS GASTRO-INTESTINALES

=====

L'atteinte du tube digestif est une particularité des lymphosarcomes et des réticulosarcomes qui les distingue de la maladie de Hodgkin; elle est fréquente, pouvant représenter dans 5% des cas la manifestation révélatrice (Rosenberg, Hoerni).

La proportion de ces atteintes digestives dans les statistiques globales est habituellement jugée entre 10 et 15% (10% pour Wang et Petersen, 12% sur 618 tumeurs pour Gall et Mallory, 15% sur 323 tumeurs pour Ehrlich, 15,5% sur 200 lymphomes non Hodgkinien pour Najman).

En réalité, si l'on ne tient compte que des cas ayant fait l'objet d'une vérification anatomique, les localisations digestives deviennent plus nombreuses comme le souligne Rosenberg en 1961 : sur une série de 1269 cas, cet auteur note 141 cas soit 11,1% de formes avec atteinte gastro-intestinale, alors que de telles localisations sont observées dans 51% des 277 cas autopsiés. Peters en 1968, chiffre même à 70% les cas d'infiltration du tube digestif trouvés lors de vérifications anatomiques de malades présentant des formes histologiques diffuses.

Beaucoup plus rares sont les atteintes digestives qui se comportent comme des tumeurs gastro-intestinales en apparence primitives. Elles ne représentent que 4 à 6% des tumeurs malignes du tissu lymphoïde (4,5% pour Rosenberg) et 1 à 4% de l'ensemble des tumeurs primitives du tube digestif pour Loerh.

La plupart des travaux publiés font état de courtes séries difficilement comparables en raison d'une certaine confusion régnant dans la terminologie et les descriptions histologiques. Surtout, la notion même de localisation digestive en apparence primitive ne peut être retenue que si

superficielle et médiastinale, absence d'anomalie hématologique, localisation exclusivement digestive avec ou sans adénopathie dans le territoire satellite, sans atteinte ganglionnaire profonde à distance, sans participation splénique ou hépatique.

La distribution des principales localisations est dans l'ensemble des statistiques à peu près la suivante :

gastrique	: 60 %
grêle	: 30 %
colo-rectales	: 10 %

(Camilleri, Freeman, Naqvi, Loerh).

Les aspects cliniques sont variables suivant le niveau d'atteinte :

A - Ainsi, *les localisations gastriques* ont une symptomatologie assez proche de celle des épithéliomas; cependant, la rareté des hématomés et la bonne conservation de l'état général leur sont propres. Un méloena microscopique existerait dans la moitié des cas.

Au point de vue radiologique, aucun signe n'est caractéristique. On peut seulement retenir quelques éléments en faveur, telle l'importance d'une lacune radiologique contrastant avec la bonne conservation de l'état général, telle la présence d'images évoquant de gros plis anarchiques parfois polypoides contrastant avec une souplesse gastrique conservée et un péristaltisme intact.

La vision endoscopique ne permet pas dans la plupart des cas de porter un diagnostic; on évoquera cependant devant une forme anatomique bien précise, la forme multi-nodulaire, pouvant donner un aspect de plis géants, mais là encore on hésitera avec une maladie de Ménétrier.

En fait, le diagnostic sera porté parfois sur la pièce biopsique à condition que les prélèvements soient suffisamment profonds, la tumeur étant initialement sous muqueuse, et le plus souvent sur la pièce chirurgicale.

B - En cas de *localisation au niveau de l'intestin grêle*, on peut être amené à voir un patient se plaignant de douleurs sous-ombilicales, appendiculaires et pouvant s'associer à une altération de l'état général importante, à un syndrome sub-occlusif. Il est fréquent que l'on puisse palper dans la zone la plus sensible une tumeur parfois volumineuse. Enfin, dans quelques cas, il peut s'agir d'une diarrhée avec stéatorrhée.

L'association d'un lymphosarcome digestif et d'un syndrome de malabsorption, bien que rare, est en effet connue depuis la publication de Golden (en 1936).

Si le transit du grêle peut confirmer l'existence d'une pathologie tumorale en évolution, si dans de rares cas la biopsie jéjunale étagée peut aider au diagnostic, c'est le geste chirurgical qui là encore apportera la solution.

C - *Les localisations coliques* peuvent épouser le profil clinique et radiologique de toute pathologie néoplasique du gros intestin. Mais la coloscopie par les prélèvements qu'elle permet pourra parfois éclairer le diagnostic.

D - *Les localisations rectales*, témoins le plus souvent d'une forme diffuse, imposent par les rectorragies fréquentes qu'elles entraînent la pratique d'une rectoscopie qui permettra de faire des biopsies et de poser le diagnostic dans quelques cas.

E - Enfin, en l'absence de manifestations douloureuses ou de complications bruyantes, les signes cliniques peuvent se résumer, quelque soit la localisation digestive, à un amaigrissement, une pâleur, un état fébrile trainant.

II - LOCALISATIONS O.R.L.

=====

Elles sont fréquentes, représentant 5 à 10% des cas.

Elles peuvent rentrer dans le cadre d'un tableau d'ensemble, ou alors être une découverte faite par l'oto-rhino-laryngologiste consulté pour gêne à la déglutition, otalgie unilatérale, déformation du massif facial,

paralysie du VII, etc...

Le plus souvent, ce sont les formations lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer qui sont le siège de la tumeur (amygdales palatines, rhino-pharyngées ou linguales).

Mais les cavités nasales et sinusiennes, la gencive inférieure et la région pharyngo-laryngée peuvent être touchées également.

- oOo -

LOCALISATIONS DIGESTIVES DES LYMPHOSARCOMES CHEZ L'ENFANT

De nombreux auteurs commencent à attirer l'attention sur les caractéristiques des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant. Les séries publiées sont encore courtes et souvent difficilement comparables; aussi est-il malaisé d'en tirer des conclusions formelles.

Cependant, certains aspects particuliers se dégagent nettement, permettant d'opposer les formes de l'enfant à celles de l'adulte.

On peut ainsi retenir :

- la fréquence des formes histologiques diffuses et habituellement peu différenciées.
- l'extrême variété des sites primitifs.
- la fréquence des formes à point de départ extra-ganglionnaire (en particulier des formes à point de départ digestif).
- le grand polymorphisme clinique.
- la bonne réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

I - FREQUENCE

=====

Les lymphomes malins non Hodgkiniens représentent 3 à 10% des tumeurs malignes de l'enfant (3 à 10% selon Schey, 3,5 à 6,3% selon Borella, 3,5 à 7,7% selon Jones et Klingberg).

Les localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens représentent selon Jenkin 2% des tumeurs malignes de l'enfant.

Dans 40% des cas de lymphome malin non Hodgkinien chez l'enfant, on trouve un envahissement intestinal, le plus souvent dans le cadre d'un stade IV.

Mais les atteintes intestinales isolées sont plus rares; seulement 10 à 30% des enfants atteints de lymphomes malins non Hodgkiniens ont une forme apparamment localisée à l'intestin (Nelson, Rosenberg).

II - SEXE =====

On sait depuis l'observation de Kundrat en 1893 que les tumeurs d'origine lymphoïde atteignent plus fréquemment le sexe masculin. Tous les travaux consacrés aux lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant ont retrouvé cette nette prédominance masculine.

Le sex ratio M/F est généralement estimé à 2,5 : 1 en faveur des garçons pour le groupe des enfants de 0 à 15 ans. On doit remarquer avec Rosenberg que la prédominance masculine est plus marquée dans la tranche d'âge située entre 10 et 14 ans (4,5 : 1).

III - A G E =====

Les lymphomes malins non Hodgkiniens peuvent s'observer à n'importe quel âge de la vie (22 mois à 92 ans dans la série de Rosenberg).

Chez les enfants de 0 à 15 ans, on note généralement deux pics de fréquence : entre 2 et 5 ans et entre 9 et 12 ans (Bernard, Hutter, Jenkin, Jones, Lemerle et Gérard-Marchant, Pinkel, Rosenberg).

Certains auteurs ont déterminé l'âge d'atteinte le plus fréquent en fonction du type histologique :

- pour LEMERLE : deux pics de fréquence à 4 et 8 ans pour les lymphosarcomes,
- : deux pics de fréquence à 3 et 10 ans pour les réticulo-sarcomes.

- pour PINKEL : pic de fréquence entre 5 et 9 ans pour les lymphomes indifférenciés,
- : pic de fréquence entre 10 et 14 ans pour les réticulo-sarcomes.

Pour ce dernier auteur, les lymphosarcomes sont donc plus fréquents avant 10 ans et les réticulosarcomes après 10 ans.

IV - HISTOLOGIE

=====

Chez l'enfant la répartition des types histologiques est particulière. On ne retrouve pratiquement pas de sarcomes lymphocytaires différenciés ni de sarcomes nodulaires (5 cas sur les 178 cas rapportés par Murphy).

Les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant sont en effet, sur le plan histologique, des formes d'architecture diffuses et habituellement peu différenciées.

Certains types histologiques fréquents chez l'adulte n'apparaissent pas chez l'enfant.

Les lymphosarcomes sont les plus fréquents et sont exclusivement des lymphoblastosarcomes; les réticulosarcomes, plus rares, sont des histioblastosarcomes, ou plus rarement des hystiocytosarcomes.

On observe donc dans l'enfance des lymphoblastosarcomes diffus (70% environ) et des réticulosarcomes diffus (30% environ), (Dumont, Garwicz, Jenkin, Lemerle, Rosenberg).

On doit noter d'autre part que la valeur pronostique de la classification histologique n'a pas encore pu être clairement établie à ce jour (Murphy et Frizzera) à la différence de l'adulte chez qui on a démontré que le type histologique (et le degré de dissémination de la maladie) conditionnent le pronostic (Dumont et Duffillot).

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, la classification histologique des lymphomes malins non Hodgkiniens pose des difficultés à toutes les équipes qui s'intéressent à cette question. Les anciennes classifications ne

CLASSIFICATION HISTOCYTOLOGIQUE EN CINQ TYPES DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

TYPE 1 : LYMPHOCYTAIRE OU LYMPHOPLASTOCYTAIRE

- architecture : *nodulaire* ou *diffuse*
- cellules : *lymphocytes* (au noyau encoché) ou *plasmocytes*
- mitoses : très rares
- réticuline : discrètement augmentée
- pronostic : assez bon, puisqu'il s'agit en fait de formes souvent localisées de leucémie lymphoïde chronique ou Waldenstrom.

TYPE 2 : A PETITES CELLULES BLASTIQUES

- architecture : *nodulaire* ou *diffuse*
- cellules : *petits lymphoblastes* (noyau encoché, mottes chromatiniennes fines, petit nucléole) ou *prolymphocytes* (intermédiaire entre lymphocytes et lymphoblastes, avec nucléoles parfois importants).
- mitoses : très rare (aussi rares que dans le type 1)
- réticuline : le plus souvent non augmentée
- pronostic : intermédiaire entre types 1 et 3; longues survies possible avec diffusion importante ou récidives après plusieurs années.

TYPE 3 : A GRANDES CELLULES BLASTIQUES OU MELANGES DE PETITES ET DE GRANDES

- architecture : *nodulaire* ou *diffuse*
- cellules : *grands lymphoblastes* (noyau rond ou encoché, nucléole unique ou multiple) mélangés volontiers avec des *petits lymphoblastes*
- mitoses : fréquentes (une ou plusieurs par champ de l'objectif X 40) dans les zones où les grandes cellules sont en majorité
- réticuline : le plus souvent non augmentée, parfois densifiée
- pronostic : variable; dans l'ensemble tendance rapide à la diffusion; transformation leucémique possible.

TYPE 4 : IMMUNOBLASTIQUE

<u>architecture</u>	: <i>nodulaire</i> ou <i>diffuse</i>
<u>cellules</u>	: <i>immunoblastes</i> (noyau rond, cytoplasme peu abondant, souvent vacuolisé en cytologie, hyperbasophiles et pyroninophile).
<u>mitoses</u>	: très fréquentes
<u>réticuline</u>	: non augmentée
<u>pronostic</u>	: très défavorable, transformation leucémique fréquente.

TYPE 5 : PSEUDO HISTIOCYTAIRE

<u>architecture</u>	: toujours <i>diffuse</i>
<u>cellules</u>	: grandes cellules pseudohistioblastiques au cytoplasme abondant, noyau irrégulier et pléomorphe, nucléoles très importants et multiples.
<u>mitoses</u>	: très fréquentes, parfois multipolaires
<u>réticuline</u>	: augmentée, densifiée, séparant chaque cellule
<u>pronostic</u>	: tendance à la diffusion hématogène sans transformation leucémique, se rapproche des types 4 de la maladie de Hodgkin.

N B : Sont exclues de cette classification les entités anatomo-cliniques spéciales : *Mycosis fongoïde*, *Burkitt*, *lymphome médiastinal à noyaux circonvolutés*.

DEFINITION HISTOLOGIQUE DES TYPES CELLULAIRES PERMETTANT LA CLASSIFICATION

DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

1) lymphocytes

plasmocytes

classiquement bien définis en histologie

2) petits lymphoblastes

diamètre nucléaire et rapport nucléo-cytoplasmique proche des lymphocytes; noyau encoché; petit nucléole central; mottes chromatiniennes plus fines que celles des lymphocytes; cytoplasme très réduit

3) grands lymphoblastes

diamètre nucléaire et cytoplasme plus importants; nucléole unique ou multiple, central ou marginal; noyau rond ou encoché

4) immunoblastes

noyau rond; nucléoles très volumineux occupant une large surface du noyau; cytoplasme basophile et pyroninophile.

5) cellules histioïdes

cellules de grande taille, anisocytaires, du type définissant les "anciens réticulosarcomes dictyocytaires pléomorphes", noyau de grande dimension, encoché, parfois polypoïde; nucléoles volumineux souvent multiples : cytoplasme généralement non basophile.

sont plus valables actuellement. Les nouvelles classifications à l'étude demandent encore plusieurs années avant que leur intérêt pratique soit démontré.

A titre d'exemple, nous présentons la classification proposée par Bryon (dérivée de celle de Dorfman) qui a interprété les lames prélevées chez l'enfant dont l'observation sert de base à ce travail.

V - ASPECTS CLINIQUES

=====

Bien que les travaux publiés ne fassent état que de courtes séries dont il paraît aléatoire de tirer des conclusions définitives, les localisations des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant paraissent être caractérisées par certains aspects que nous résumons ici.

Outre le fait qu'elles constituent un point de départ très fréquent de l'affection chez l'enfant, la répartition des principales localisations est particulière.

Ce sont les localisations sur le *grêle*, l'*appendice* et le *colon* qui sont les plus fréquentes; parmi elles, la région iléo-coecale est la plus souvent atteinte (Dumont, Freeman, Jones et Klinberg, Lemerle et Gérard-Marchant, Rosenberg). Ainsi, chez 35 des 39 enfants de la série de Jenkin, le site primitif est situé au niveau de la dernière anse grêle, du coecum, de l'appendice, du colon ascendant ou de plusieurs de ces sites simultanément.

A la différence de ce que l'on observe chez l'adulte, la localisation gastrique est exceptionnelle. Mais Rosenberg a fait remarquer que si l'atteinte gastrique est extrêmement rare cliniquement, cet organe est trouvé envahi dans 38,5% des cas autopsiés de sa série.

(cf tableau)

ENVAHISSEMENT CLINIQUE						
	estomac		grêle		colon	invagination
	primitif	suspecté	primitif	suspecté		
Enfants 69	0 %	1,5%	9%	18,9%	10,1%	4,4%
Adultes 1200	2,6%	6,1%	1,1%	3,5%	2,4%	0,5%

ENVAHISSEMENT CONSTATE A L'AUTOPSIE			
	estomac	grêle	colon
Enfants 26	38,5%	57,7%	42,3%
Adultes 251	29,4%	29,1%	22,7%

D'après ROSENBERG et coll.

Médecine 1961, 40, 31-84.

Les aspects cliniques varient selon le niveau de l'atteinte. Parmi les symptômes les plus fréquemment retrouvés, on peut retenir :

- avant tout les *douleurs*, péri-ombilicales le plus souvent, évoluant parfois par crises spontanément résolutives.
- la découverte d'une *masse abdominale* lors du premier examen dans la moitié des cas; cette masse siège dans la région gastrique ou dans la fosse iliaque droite.
- une *altération de l'état général* avec anorexie, amaigrissement ou asthénie.

Les troubles digestifs à type de nausées, de vomissements, de diarrhées, d'hémorragie intestinale ou une anémie sont plus rarement cités.

Les multiples possibilités de groupement de ces différents symptômes et le fait que les atteintes intestinales sont souvent primitives, expliquent que la nature sarcomateuse de l'affection causale est difficile à déterminer; ces enfants sont fréquemment confiés au chirurgien avec un diagnostic initial d'appendicite ou d'abcès appendiculaire, d'invagination intestinale aiguë, ou parfois de perforation d'organe creux.

VI - EXTENSION

=====

Le point de départ de l'affection peut se situer en un point quelconque de l'organisme.

Dans les formes à localisation digestive, il est situé au niveau des formations lymphoïdes du tube digestif (plaques de Peyer); il peut également être situé au niveau des formations lymphoïdes du cavum, amygdales palatines, thymus, ou au niveau de tissu extra-lymphoïdes (tissu sous-cutané, orbite, muscle, espace extra-dural).

Dans les formes disséminées d'emblée, le point de départ peut être supposé correspondre à la localisation la plus volumineuse ou être impossible à préciser.

L'extension locale est extrêmement rapide aux structures de voisinage : atteinte mésentérique diffuse et péritonéale à partir d'une tumeur iléale par exemple.

L'envahissement des ganglions satellites de drainage est fréquent, mais non constant et souvent il passe au second plan devant la diffusion locale et la diffusion métastatique à distance. Cette dernière, qui peut exister d'emblée ou secondairement, peut intéresser tous les viscères, foie, reins, testicules en particulier.

L'atteinte de la moelle osseuse avec ou sans passage de cellules tumorales dans le sang périphérique et les localisations neuro-méningées posent le problème de la parenté des lymphomes malins non Hodgkiniens avec les leucémies aiguës lymphoblastiques et des frontières entre les deux affections (Gout-Lemerle). Le diagnostic de lymphome repose sur l'existence d'au moins une localisation extra-ganglionnaire ou d'une tumeur ganglionnaire volumineuse, cervicale ou médiastinale par exemple; en cas de ganglions disséminés de petit volume, il peut être impossible de trancher. Mais la rapidité de l'évolution mortelle caractérise les lymphomes malins non Hodgkiniens si un traitement classique de leucémie aiguë lymphoblastique est utilisé.

VII - ETUDE DE L'EXTENSION INITIALE AVANT TRAITEMENT

=====

Le diagnostic étant posé, il faut mesurer rapidement le degré d'extension de la maladie avant tout traitement. Un bilan initial minimum doit être effectué. Ce bilan peut être réalisé, malgré sa lourdeur, en 4 ou 5 jours.

Dans la mesure où l'état général du patient le permet, l'ensemble des investigations suivantes peut actuellement être proposé (Dumont, Gout-Lemerle) :

1 - Un examen clinique très précis est évidemment la base de ce bilan; on recherche des adénopathies, une splénomégalie, une hépatomégalie, des foyers infectieux. Un examen de la sphère O.R.L. est utile, (complété par des clichés et par des biopsies lorsqu'elles sont possibles).

2 - Un bilan radiologique comportant :

- . une radiographie du thorax de face et de profil, avec des tomo-graphies suivant un plan frontal incliné du médiastin et une incidence de profil.
- . une lymphographie pédieuse bilatérale dont l'intérêt est primordial.
- . une urographie intraveineuse.
- . une radiographie du squelette complet.
- . un transit oesogastroduodénal fait dans le but de dépister les localisations latentes mais aussi dans le cadre d'un bilan avant corticothérapie.
- . des radiographies du reste du tube digestif éventuellement, si la symptomatologie y invite.
- . des clichés osseux de la sphère O.R.L. (cavum de profil et sinus de face).
- . parfois une scintigraphie splénique et hépatique.

3 - des investigations biologiques comportant l'étude :

- . de la numération formule sanguine.
- . du bilan inflammatoire complet, V.S., électrophorèse des protéines...
- . du bilan hépatique.
- . des constantes sanguines habituelles (uricémie, calcémie...).
- . du myélogramme, pratiqué par aspiration en 4 secteurs, et biopsie médullaire au trocard.
- . du L.C.R. prélevé par ponction lombaire après examen du fond d'oeil.
- . du ionogramme sanguin.

4 - une étude de l'immunité avec notamment une étude de l'hypersensibilité retardée (intradermo-réaction à la tuberculine et à la candidine), une étude des immunoglobulines, une recherche systématique d'auto-anticorps, une étude de la transformation lymphoblastique sous P.T.A. in vitro.

5 - un adénogramme.

6 - une biopsie dont l'interprétation sera confiée à trois pathologistes. Une apposition ganglionnaire sera pratiquée et la lame sera interprétée immédiatement par un cytologiste. Un prélèvement spécial en vue d'examen au microscope électronique sera enfin pratiqué.

7 - les examens bactériologiques avant traitement aplasiant.

8 - la laparotomie exploratrice n'a *pas d'indication chez l'enfant* en raison de la dissémination très rapide de la maladie qui impose de commencer la chimiothérapie sans délai. Pour les mêmes raisons, le bilan de départ peut, par nécessité, être incomplet.

Au terme de ce bilan d'extension anatomique, on arrive à une classification permettant d'adapter la thérapeutique à chaque forme. Cette classification internationale par stades d'extension a été adoptée au Symposium d'Ann Arbor (Carbone).

(cf tableau)

Cependant, cette classification s'applique difficilement aux lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant et plusieurs centres de pédiatrie oncologique ont leur classification particulière.

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS (ANN ARBOR 1971)

I - QUATRE STADES D'EXTENSION CLINIQUE (Clinical stage, CS) :

- Stade I : Atteinte d'un territoire ganglionnaire (I) ou d'un organe extra lymphoïde isolé (Ie)
- Stade II : Atteinte de deux territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou d'un organe extra lymphoïde avec atteinte d'un ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme (IIe)
- Stade III : Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) qui peut être accompagnée d'une atteinte isolée d'un organe extra lymphoïde (IIIe) ou de l'atteinte de la rate (IIIs) ou des deux (IIIse)
- Stade IV : Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes ou tissus extra lymphoïdes avec ou sans atteinte ganglionnaire.

II - DEUX GROUPES SELON LA PRESENCE (B) OU L'ABSENCE (A) DE SIGNES GENERAUX :

A - Absence de signes généraux

B - Présence d'au moins un des trois symptômes suivants :

- . perte de poids supérieure à 10% dans les 6 mois précédant le diagnostic,
- . fièvre inexpliquée supérieure à 38°C pendant au moins 8 jours,
- . sueurs nocturnes.

III - UN STADE ANATOMO PATHOLOGIQUE (Pathological stage, PS)

peut être précisé en fonction de la constatation d'une atteinte histologique ou cytologique d'un ou plusieurs organes.

TRAITEMENT DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS CHEZ L'ENFANT

Le traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant s'est soldé jusqu'à ces dernières années par des résultats médiocres. Dans aucune des séries publiées jusqu'en 1974, le taux de guérison n'excède 30 à 35% (Aur, Berry, Gout-Lemerle, Jenkin, Lemerle et Gérard-Marchant, Sullivan).

- Entre 1950 et 1970, les traitements proposés ont été les suivants :

- . exérèse des formes localisées et accessibles chirurgicalement.

- . radiothérapie des localisations tumorales visibles.

- . monochimiothérapie à dose faible jusqu'en 1968.

- . chimiothérapie du type de celle employée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques dans les formes disséminées seulement, et à partir de 1968.

Les guérisons obtenues sont dues essentiellement aux traitements locaux, chirurgie et/ou radiothérapie. Mais ces traitements locaux échouent dans un nombre important de cas, en particulier dans les formes abdominales diffuses. En cas de contrôle local, les monochimiothérapies n'empêchent pas la dissémination tumorale en quelques mois avec envahissement médullaire. En cas d'atteinte médullaire, initiale ou secondaire, l'atteinte méningée apparaît dans les 3 mois qui suivent le diagnostic et la mort en moins de 6 mois.

- Aujourd'hui, un espoir apparaît d'une amélioration des résultats thérapeutiques lié à une connaissance plus précise de la maladie, à l'utilisation de chimiothérapies intensives associées et à une approche multidisciplinaire de l'affection.

Depuis 1973, les principes directeurs du traitement sont les suivants (Gout-Lemerle) :

La chirurgie d'exérèse peut être inutile ou dangereuse si elle retarde la chimiothérapie. Ces indications sont celles des complications de la tumeur : invagination intestinale aigue, appendicite tumorale, etc...

Dans tous les autres cas, la chirurgie doit être aussi économique que possible, dans un but strictement biopsique, afin de ne pas retarder le début de la chimiothérapie. Il est recommandé de pratiquer, dans un même temps, une biopsie osseuse au niveau de la crête iliaque qui permet un examen histologique de la moelle osseuse, très supérieur à la biopsie au trocard.

. La chimiothérapie doit être précoce et intensive. Elle est applicable quelque soit le stade. Son but est la rémission complète par la régression des localisations tumorales décelables et la prévention ou la stérilisation de la dissémination métastatique précoce.

. Un traitement au niveau des enveloppes et des espaces méningés tend à éradiquer les localisations infra-cliniques une fois la rémission complète obtenue (Price et Johnson, Simone).

. Une irradiation est faite au niveau des localisations intestinales dans les stades I et II seulement. Ce schéma conduit à traiter plus lourdement les formes localisées que les formes disséminées, mais est justifié par les résultats des études antérieures.

. Une chimiothérapie d'entretien est administrée pendant 12 à 36 mois selon le stade.

Les différents protocoles successivement utilisés emploient pratiquement tous les mêmes drogues. Les différences ne se situent que dans les modalités pratiques d'application (ordre et fréquence des administrations).

Deux articles récents exposent en détail des protocoles thérapeutiques utilisés dans deux services de cancérologie pédiatrique.

Gout-Lemerle présente ainsi le protocole COP-AD couramment utilisé à Villejuif. Il s'agit d'une association de cyclophosphamide, de Vincristine,

de Prednisone et d'Adriamycine. Il a succédé au protocole LS-73 mis au point en collaboration avec l'équipe du Professeur J. Bernard.

Le protocole est commencé après dosage de l'uricémie et sous hyperhydratation alcaline avec zyloric ou uricozyme pour éviter les accidents rénaux liés à la lyse cellulaire.

La radiothérapie des localisations tumorales dans les stades I et II comporte l'administration de 2500 à 4000 rads qui sont délivrés au siège des localisations initiales à raison de 1000 rads par semaine en 5 fractions de 200 rads. La dose, le volume à irradier et la technique sont définis chaque fois en fonction des différentes localisations. Ils dépendent des organes critiques inclus dans le volume à irradier et de leur tolérance immédiate ou à long terme.

La prophylaxie neuroméningée (stade I excepté) comporte l'association de radiothérapie et de chimiothérapie intra-rachidienne :

- radiothérapie : enveloppe méningée de l'encéphale et de la moelle jusqu'à C₂ : 2400 rads en 18 jours.

- chimiothérapie intra-rachidienne : méthotrexate 15 mg/m², hydrocortisone 30 mg/m² en 4 injections à 4 jours d'intervalle.

La prophylaxie neuro-méningée est, en général, bien supportée : parfois l'emploi du méthotrexate entraîne des ulcérations buccales cédant à l'injection d'acide folinique.

Le traitement complémentaire débute à la fin de la prophylaxie neuro-méningée. Il est facilement fait à titre externe. La toxicité hématologique peut être profonde avec le cyclophosphamide, mais en général brève et sans complication. La tolérance générale est variable, de façon imprévisible, et il faut surveiller la lymphopénie, comme le taux des polynucléaires ou des plaquettes.

Wollner et coll. exposent, eux, le protocole LSA₂ - L₂. Ce protocole, plus compliqué que le COP-AD, comprend une phase d'induction utilisant le cyclophosphamide, la Prednisone, la Vincristine, et l'injection intrathécale de méthotrexate.

La phase de consolidation utilise cytosine-Arabinoside, L-Asparaginase, Methotrexate et B.C.N.U.. Le traitement complémentaire utilise ces mêmes drogues mais l'ordre d'injection est différent.

RESULTATS DE CES TRAITEMENTS

Avec les méthodes thérapeutiques utilisées avant 1973, le taux des rémissions complètes, tous stades réunis, était d'environ 35%. 50% des enfants décédaient avant 6 mois, 90% des rechutes avaient lieu dans les 12 premiers mois.

Après la deuxième année d'évolution, les rechutes étaient exceptionnelles.

Le taux de guérison pouvait se chiffrer à 58% pour les stades I, 24% pour les stades II, et 5% pour les stades IV (les stades III étant exceptionnels chez l'enfant).

Certains succès sont cependant à mettre à l'actif de cette thérapeutique. Ainsi Nelson et Cassady rapportent un cas de lymphome au stade IVE avec atteinte intestinale qui a survécu 17 ans au traitement associant chirurgie et radiothérapie. De même Charache rapporte un cas de survie de 22 ans après lymphosarcome du grêle également traité par radiothérapie et chirurgie.

Avec les traitements actuels (Gout-Lemerle), le taux de rémission peut être de 100% pour les stades I et II et de 73% pour les stades IV.

L'amélioration du taux de survie est remarquable la première année, très sensible la deuxième année, malgré les morts thérapeutiques.

Wollner fait état d'un taux global de survie de 80% à 3 ans, ce résultat étant acquis dès la fin de la deuxième année.

Quoiqu'il en soit, on peut retenir avec Lemerle que le pronostic n'est influencé ni par l'âge, ni par le sexe, ni par le siège, ni par le type histologique. Seul le stade initial a une valeur pronostique. A stade égal, aucun élément ne permet de déterminer le potentiel évolutif.

Un recul plus long semble toutefois nécessaire pour préciser si la courbe de survie restera horizontale au-delà du 30ème mois. Il est possible

que le traitement actuel ait pour seul effet d'améliorer la survie à court terme, de retarder la mort sans en diminuer de façon significative le taux.

- oOo -

D I S C U S S I O N

Les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'oesophage trouvent leur origine dans les formations lymphoïdes de la couche sous-muqueuse de l'oesophage.

Ces formations lymphoïdes sont assez semblables à celles qui existent au niveau d'autres segments du tube digestif qui représentent un point de départ très fréquent de l'affection chez l'enfant.

Aussi est-il surprenant de constater la rareté de l'atteinte oesophagienne dans les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant. Parmi les 850 cas de localisation digestive de lymphome malin qu'il nous a été possible de colliger chez des sujets de 0 à 15 ans, nous n'avons en effet trouvé mention que d'un seul cas de localisation oesophagienne. L'ancienneté de la publication et le manque de détails cliniques rendent les comparaisons difficiles.

Même chez l'adulte, l'affection est très rare; sa fréquence est estimée à 1% des cas de localisation digestive.

Dans le cas présenté, l'atteinte de l'oesophage est primitive et non le résultat d'une compression ou d'un envahissement à partir d'une adénopathie médiastinale.

Cette atteinte est isolée ainsi qu'a pu le confirmer le bilan d'extension : pas d'adénopathie superficielle ou médiastinale, pas d'anomalie hématologique, pas d'atteinte splénique ni hépatique.

En l'absence de référence possible à un cas antérieurement décrit, nous avons appliqué à notre patient le protocole réservé aux localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens, dont l'efficacité se manifeste généralement rapidement.

Devant l'importance de la gêne fonctionnelle, le traitement a été commencé avant que tous les résultats des examens pratiqués au titre du bilan d'extension pré-thérapeutique n'aient été communiqués.

Comme il s'agissait d'un stade I (ou à la rigueur d'un stade II) deux protocoles pouvaient se discuter :

- soit cobaltothérapie dans un premier temps, associé à une chimiothérapie;
- soit chimiothérapie seule.

C'est cette deuxième attitude qui a été adoptée en raison de l'efficacité habituelle des drogues employées et du fait que la localisation thoracique rend discutable l'association du cobalt et d'Adriamycine, leurs effets néfastes risquant de s'additionner (toxicité cardiaque).

La chimiothérapie a été utilisée le plus rapidement possible après que le diagnostic ait été porté. L'altération rapide de l'état général, l'accentuation de la dysphagie ont cependant incité à pratiquer une gastrotomie.

L'évolution ultérieure qui a confirmé la rapidité de l'action de la chimiothérapie aurait cependant légitimé à postériori l'abstention de tout geste chirurgical.

L'envahissement méningé paraît très rare dans les localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens au stade I. C'est pourquoi il n'a pas été pratiqué de traitement prophylactique de l'atteinte du système nerveux par irradiation méningée.

De même, il n'a pas été pratiqué de cobaltothérapie après la chimiothérapie, car la tumeur a complètement régressé et le risque de séquelle sur le tube digestif d'une telle irradiation n'est pas négligeable.

L'enfant a donc reçu 8 cures complètes, comportant l'association d'Oncovin, d'Adriamycine et d'Endoxan.

Le traitement d'entretien comporte l'injection tous les quinze jours d'Oncovin et d'Endoxan seulement.

C O N C L U S I O N S

Nous présentons un cas de localisation oesophagienne d'un lymphome malin non Hodgkinien chez un enfant de 13 ans 1/2.

Il n'existe pas à notre connaissance de cas semblable dans la littérature.

Quelques cas sont signalés chez l'adulte, mais le plus souvent à titre de statistique dans des articles consacrés aux localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens.

Nous présentons, à titre de comparaison, les observations les plus détaillées parmi celles que nous avons pu colliger.

Si aucun article récent ne signale l'existence de localisation oesophagienne chez l'enfant, par contre, nombreux sont les auteurs qui attirent l'attention sur les particularités des localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens chez l'enfant. On peut ainsi retenir :

- la fréquence de l'atteinte entre 2 et 5 ans et entre 9 et 12 ans.
- la nette prédominance masculine.
- la fréquence des formes histologiques diffuses habituellement peu différenciées.
- l'extrême variété des signes primitifs.
- la fréquence des formes à point de départ extra-ganglionnaire (en particulier les formes à point de départ digestif).
- le grand polymorphisme clinique.
- la bonne réponse à la chimiothérapie.

Dans le cas servant de base à ce travail, nous avons appliqué un protocole thérapeutique réservé aux localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens, utilisant uniquement une association médicamenteuse.

La localisation thoracique de la tumeur nous a fait rejeter la cobaltothérapie du fait du risque cardiaque qui aurait été majoré par l'utilisation d'Adriamycine.

L'évolution rapidement favorable et la permanence de ce bon résultat 10 mois après que le diagnostic ait été porté sont un encouragement à ce type de thérapeutique.

Le Président de la Thèse :

Pr JAUBERT de BEAUJEU

Vu, le Doyen de la Faculté LYON SUD

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le 7 SEPTEMBRE 1978

J. NORMAND

Le Président de l'Université

CLAUDE BERNARD

Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGHAI E., HULU N., VIRAG I., KENDE G., RAMOT B.
Childhood non Hodgkin's lymphoma : a study of 17 cases in Israel.
Cancer 1974, 33, 1411-1416.

- 2 - ALLEN AW., DONALDSON G., SNIFFER C. and GOODALE.
Primary malignant lymphoma of the gastro-intestinal tract.
Ann. Surg. 1954, 140, 428-433.

- 3 - ASCHOFF L.
Das Reticulo-endothelial System.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilh 1924, 24, I.

- 4 - AUR R.J.A., OMAR H.H., SIMONE J.V. and al.
Therapy of localised and regional lymphosarcoma of childhood.
Cancer 1971, 27, 1328.

- 5 - BAILEY R.J. and al.
Malignant lymphoma in children
Pediatrics 1961, 28, 985.

- 6 - BERNARD J., LEVY J.P., VARET B.
Hématologie.
Flammarion 1976. Paris.

- 7 - BERNFELD M.
Lymphosarcomatose à localisation oesophagienne et trachéobronchique.
Thèse Lyon 1973, n° 751.

- 8 - BERRY CL., KEELING JW.
Gastro-intestinal lymphoma in childhood.
J. Clin. Pathol. 1970, 23, 459-463.

- 9 - BORELLA L.
Reticulum cell sarcoma in children
Cancer 1964, 17, 26-31.

- 10 - BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G., FIGUET G., HERREMAN G.
Fistules oesophago-trachéales au cours des sarcomes ganglionnaires
(à propos de 3 observations).
Bull. Cancer 1966, 53, 507-510.
- 11 - BRILL NE., BAEHR G. and ROSENTHAL N.
Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and
spleen.
J. Am. Med. assoc. 1925, 84, 688.
- 12 - BRUYERE J. et coll.
Lymphosarcomes et réticulosarcomes des voies aérodigestives
supérieures.
Bull. Cancer 1974, 61, 79-92.
- 13 - BRYON P.A., GENTILHOMME O., FIERE D.
Classification histocytologique des lymphomes malins non Hodgkiniens
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 514.
- 14 - BUSCH R.S. and ASCH C.L.
Primary lymphoma of the gastro-intestinal tract.
Radiology 1969, 92, 1349-1354.
- 15 - CAMILLERI J.P. et DIEBOLD J.
Sarcomes lymphoreticulaires de l'intestin grêle.
Ann. Gastroenterol. 1972, 8, 279-297.
- 16 - CARBONE P.P., KAPLAN H.S., MUSSHOF S., SMITHERS D.N., TUBIANA N.
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res. 1971, 31, 1860.
- 17 - CARNOVALE R.L. and al.
Radiologic manifestations of oesophageal lymphoma.
Am. J. Roentgenol. 1977, 128, 751-754.
- 18 - CARUSO R.D. and BERK R.N.
Lymphoma of the oesophagus
Radiology 1970, 95, 381-382.

- 19 - CASTELINO R.A., BELLANI F.F., GASPARINI M., MUSUMECI R.

Radiographic findings in previously untreated children with non Hodgkin's lymphoma.

Radiology 1975, 117, 657-663.

- 20 - CASTELINO R.A., GOFFINET D.R., BLANCK N. and al.

The role of radiography in staging of non Hodgkin's lymphoma with laparotomy correlation.

Radiology 1974, 110, 329-338.

- 21 - CHARACHE H.

Lymphoma in infancy and childhood.

Amer. J. Roentgenol. 1956, 76, 594-598.

- 22 - CIMO P.L., RUDDERS R.A., HENSLEIGH D.

A clinical trial of adriamycin in the malignant lymphoma.

Cancer 1974, 34, 1571-1575.

- 23 - CROUE C.

Sarcome primitif de l'oesophage.

Thèse Paris 1958.

- 24 - DARGEON H.W.

Lymphosarcoma in childhood.

Amer. J. Roengenol. 1961, 85, 729-732.

- 25 - DAWSON J.M., CORNES J.J., MORSON B.C.

Primary lymphoid tumour of the intestinal tract. Report of 37 cases with study of factors influencing prognosis.

Brit. J. Surg. 1961, 49, 80.

- 26 - DELAGE J.M.

Les lymphomes non Hodgkiniens.

Sem. Hop. Paris 1977, 53, 2415-2423.

- 27 - DIEBOLD J. et coll.

Les sarcomes lymphoïdes et réticulaires du tube digestif.

Cah. Med. 1972, 113, 1085-1094.

- 28 - DJERASSI I. and KIM J.S.

Methotrexate and citroverum factor rescue in the management of childhood lymphosarcoma and reticulum cell sarcome (non Hodgkin's lymphomas)

Cancer 1976, 38, 1043-1051.

29 - DUHAMEL et coll.

Conduite thérapeutique actuelle dans les lymphomes malins non Hodgkiniens.

Entret. Bichat Therapeut. 1976, 115.

30 - DUMONT J.

Les lymphomes et réticulosarcomes.

Conc. Med. 1976, 98, 107-121.

31 - DUMONT J.

Lymphosarcomes et réticulosarcomes.

Encycl. Med. Chir. Paris 1977, Sang, 13032 A-10.

32 - DUMONT J., DUFFILLOT C., FLANDRIN G., CHELLOUL N., TRISTANT H. et BERNARD J.

Non Hodgkin's lymphomata : clinical and immunological data in relation to histology.

Brit. J. Cancer 1975, 31, 187.

33 - DUMONT J., DUFFILLOT C., THIEBAUT F., CHELLOUL N., BERNARD J.

Etude de la durée de vie des lymphosarcomes et réticulosarcomes en fonction des différents facteurs cliniques et histologiques.

Bull. Cancer 1974, 61, 51-60.

34 - EHRLICH A.N., STALDER G., GELLER W., SHERLOCK P.

Gastro intestinal manifestation of malignant lymphoma.

Gastroenterology, 1968, 54, 1115-1121.

35 - FREEMAN C., BERG JW., CUTLER S.J.

Occurence and prognosis of extranodal lymphomas.

Cancer 1972, 29, 252-260.

36 - GALL E.A.; MALLORY T.B.

Malignant lymphoma clinicopathological survey of 618 cases.

Am. J. Path. 1942, 18, 381-429.

37 - GARWICZ S., LANDBERG T. et ACKERMAN M.

Les lymphomes malins chez l'enfant. I.

Acta Paediat. Scand. 1974; 63, 673-678.

38 - GARWICZ S., LANDBERG T. et ACKERMAN M.

Les lymphomes malins chez l'enfant. II.

Acta Paediat. Scand. 1974, 63, 679-686.

39 - GERARD-MARCHANT R.

Histopathologie des lymphomes malins non Hodgkiniens.

Concours Médical 1977, (suppl. au n° 44), 8.

40 - GLATSTEIN E. and al.

Non Hodgkin's lymphomas. VI. Results of treatment in childhood.

Cancer 1974, 34, 204-211.

41 - GORIN N.C. et coll.

Etude rétrospective de 116 observations de lymphosarcomes et réticulosarcomes.

Sem. Hop. Paris 1974, 50, 2303-2315.

42 - GOUT-LEMERLE M., RODARY CH., SARRAZIN D.

Le traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant.

Arch. Franç. Ped. 1976, 33, 537-553.

43 - HARTMAN O.

Resultats du bilan d'extension dans 82 cas non traités de lymphomes malins non Hodgkiniens chez l'enfant.

Thèse Paris 1975.

44 - HAUSNER R.J. and al.

Non Hodgkin's lymphoma in the first two decades of life.

Cancer 1977, 40, 1533-1547.

45 - HOERNI B.

Traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens.

Bordeaux Médical 1977, 10, 557.

46 - HOERNI B. et coll.

Diagnostic des lymphomes malins. Analyse d'une série de 629 malades.

Bordeaux médical 1975, 8, 343-350.

47 - HOERNI et coll.

Bilan des investigations abdominales chirurgicales dans les lymphomes malins.

Bordeaux Médical 1975, 8, 351-362.

48 - HOERNI B. et coll.

Complications para-néoplasiques des lymphomes malins.

Bordeaux Médical 1975, 8, 371-380.

49 - HOERNI B., CHAUVERGNE J. et LAGARDE C.

Lymphomes malins non Hodgkiniens (lymphoréticulosarcomes) :
indications thérapeutiques.

Rev. Prat. 1976, 26, 1405.

50 - HUTTER J.J. jr, FAVARA B.E., NELSON M. and HOLTON C.P.

Non Hodgkin's lymphoma children.

Cancer 1975, 36, 2132-2137.

51 - JAFFE N., BUELLE D., CASSADY J.R., TRAGGIS D. and WEINSTEIN H.

Role of staging in childhood non Hodgkin's lymphoma.

Cancer treat. Rep. 1977, 61, 1001-1007.

52 - JENKIN RDT.

The management of malignant lymphoma in children : clinical
management. Eds H.J.G. Bloom, J. Lemerle, M. Nerdhardt and
P.A. Voute. Springer-Verlag.

Berlin Heidelberg. N.

New York 1975.

53 - JENKIN R.D.T., SONLEY M.J., STEPHEN CA., DARTE JM., PETER MV.

Primary gastro-intestinal tract lymphoma in childhood.

Radiology 1969, 92, 763-767.

54 - JONES S.E., FUKS Z., BULL M. and al.

Non Hodgkin's lymphomas IV. Clinicopathologic correlations in
405 cases.

Cancer 1973, 31, 806.

55 - JONES B. and KLINGBERG WG.

Lymphosarcoma in children. A report of 43 cases and review of the
litterature.

J. Pediatrics 1963, 63, 11-20.

56 - LAGARDE C. et coll.

Survie des lymphomes malins. Analyse d'une série de 629 malades.

Bordeaux Médical 1975, 8, 397-402.

57 - LAGARDE C. et coll.

Les lymphomes malins. Introduction.

Bordeaux Médical 1975, 8, 333-334.

58 - LAGARDE C., CHAUVERGNE J., HOERNI B.

Les lymphomes malins.

Paris, Masson 1975, 25-29.

- 59 - LAGARDE C., HOERNI B., MAREE D.
Lymphomes malins. Cancérologie clinique.
Pairs, Masson 1976, 173-176.
- 60 - LANDBERG T., GARWICZ S., AKERMAN M.
A clinicopathological study of non Hodgkin's lymphomata in childhood.
Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 332-336.
- 61 - LAUGIER AJ., SCLIENGER MJ., JUILLARD G., LE FUR R.
Radiothérapie des lymphosarcomes et réticulosarcomes.
Rev. Prat. 1966, 16, 895-909.
- 62 - LEJONC J.L., ESTOPA R., BREAU J.L.
Formes thoraciques des hématosarcomes.
Rev. Prat. 1976, 26, 1435.
- 63 - LEMERLE M., GERARD-MARCHANT R., SANCHO H., SCHWEISGUTH O.
Natural history of non Hodgkin's malignant lymphomata in children.
A retrospective study of 190 cases.
Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 324.
- 64 - LEMERLE M., GERARD-MARCHANT R., SARRAZIN D., SANCHO H., TCHERNIA G.
SCHWEISGUTH O.
Lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma in children a retrospective
study of 172 cases.
Cancer 1973, 32, 1499.
- 65 - LEMERLE M., SANCHO H., GERARD-MARCHANT R.
Lymphosarcomes et réticulosarcomes : étude de la survie de 190 enfants.
Actualités hémat. 1974, 8, 69-75.
- 66 - LENNERT K., STEIN H., KAISERLING E.
Cytological and functional criteria for the classification of
malignant lymphomata.
Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 29.
- 67 - LOEHR N.J., MUZAMED E., ZAHN F.D., GRAY G.F. and THORBJARNARSON B.
Primary lymphoma of the gastro-intestinal tract. Review of 100 cases.
Ann. Surg. 1969, 170, 232-238.
- 68 - LUKES R.J. and COLLINS R.D.
New approaches to the classification of the lymphomata.
Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 1-28.

69 - MACHELARD-FAYOLLE G.

Contribution à l'étude des sarcomes primitifs de l'oesophage.
Thèse Lyon 1961. n° 53.

70 - MAC KELVEY E.M., GOTTLIEB A.J., WILSON H.E., HAUT A. and al.

Hydroxyl daunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma.

Cancer 1976, 38, 1484.

71 - MAC SWAIN B. and BEAL J.M.

Lymphosarcoma of the gastro-intestinal tract; report of twenty cases.

Ann. Surg. 1944, 119, 108.

72 - MANDARD H.M., TANGUY A., VERNHES J.C., ABBATUCCI J.S. et MANDARD J.C.

Lymphomes malins non Hodgkiniens : étude rétrospective de 64 cas classés selon la nomenclature de Kiel et Rappaport.

Bull. Cancer 1977, 64, 347-364.

73 - MATHE G.

Hématosarcomes non Hodgkiniens (lymphosarcomes et réticulosarcomes introduction, classification et inventaire topographique préthérapeutique).

Rev. Prat. 1976, 26, 1367-1389.

74 - MATHE G., BELPOMME D., DANTCHEV D.

Hématosarcomes non Hodgkiniens. Révision actuelle de la nomenclature et de la classification.

Nouv. Presse Med. 1975, 4, 241.

75 - MATHE G., BELPOMME D., DANTCHEV and POUILLART P.

Progress in the classification of lymphoid and/or monocytoid leukemias and of lymphosarcomas and reticulosarcomas.

Biomédecine 1975, 22, 177.

76 - MATHE G., BELPOMME D., DANTCHEV D., POUILLART P.

Les récents progrès réalisés dans la classification des leucémies lymphoïdes et monocytoides et des lymphosarcomes et réticulosarcomes.

Ann. Med. Int. 1975, 126, 523-534.

77 - MATHE G., BELPOMME D., DANTCHEV D., KHALIL A., AFIFI A.M., TALEB N. POUILLART P., SCHWARZENBERG L., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C., MISSET J.L. and MUSSET M.

Immunoblastic lymphosarcoma : a cytological and clinical entity ?

Biomédecine 1975, 22, 473.

78 - MATHE G. et KENIS Y.

La chimiothérapie des cancers (leucémies, hématosarcomes et tumeurs solides).

Expansion Scientifique, 3è ed. Paris, 1975.

79 - MATHE G. et MARCHOUERD D.

Les hématosarcomes médiastinaux.

Rev. Prat. 1975, 25, 1625.

80 - MAXWELL G.M.

Twelve cases of lymphoblastomata in children.

Arch. dis. Childhood 1954, 29, 155-159.

81 - MERY J. PH.

Contribution à l'étude des lymphosarcomes du tube digestif chez l'adulte.

Thèse Paris 1960.

82 - MESTREL A.L.

Lymphosarcoma of the small intestine in infancy and childhood.

Ann. Surg. 1959, 149, 87-94.

83 - MEUGE C.

Notions actuelles sur la classification histologique des lymphomes malins non Hodgkiniques.

Bordeaux Médical 1975, 8, 341-342.

84 - MISSET J.L. et coll.

Combinaison d'adriamycine de VM 26, de cyclophosphamide et de prednisone (AVmCP) pour la chimiothérapie des lymphosarcomes et réticulosarcomes aux stades ou formes topographiques III et IV.

Nouv. Presse Med. 1975, 4, 3117.

85 - MORGENFELD M.C., PAVLOVSKY A., SOMOZA N., PAVLOVSKY S., PALAU M. and BARROS C.A.

Combined cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone (COPP) therapy of malignant lymphoma. Evaluation of 190 patients.

Cancer 1975, 36, 1241-1249.

86 - MOSCHETTI G. et coll.

Lymphome à cellules réticulaires avec dysphagie comme signe d'alarme (lymphome primitif de l'oesophage cervical).

New York State J. Med. 1965, 65, 3060-3063.

87 - MURPHY S.B.

Management of childhood non Hodgkin's lymphoma.

Cancer Treat. Rep. 1977, 61, 1161-1173.

88 - MURPHY S.B., FRIZZERA G., EVANS A.E.

A study of childhood non Hodgkin's lymphoma.

Cancer 1975, 36, 2121-2131.

89 - NAJMAN A., GORIN N.C., BARRANGER CH., DUHAMEL G.

Les localisations digestives des lymphomes non Hodgkiniens
(31 cas).

Nouv. Press. Med. 1977, 6, 3515-3519.

90 - NAQVI M.S., BURROWS L., KARK A.E.

Lymphosarcoma of the gastro-intestinal tract : prognostic guides
based on 162 cases.

Ann. Surg. 1969, 170, 221-231.

91 - NELSON D.F., CASSADY J.R., TRAGGIS D., BAEZ-GIANGRECO A., WANTER G.F.
JAFJE N., FILLER R.M.

The role of radiation therapy in localised resectable intestinal
non Hodgkin's lymphoma in children.

Cancer 1977, 39, 89-97.

92 - NISSAN S., BARMOAR J.A., LEVY L.

Lymphosarcoma of oesophagus : a case report.

Cancer 1974, 34, 1321-1323.

93 - OBERLING G.

Les réticulosarcomes et les réticuloendothéliosarcomes de la moelle
osseuse (sarcomes d'Ewing).

Bull. Ass. Fr. Cancer 1928, 17, 259.

94 - OLUMIDE A.A., OSUNKOYA B.O. and NGU V.A.

Superior mediastinal compression; a report of five cases caused
by malignant lymphoma.

Cancer 1971, 27, 193.

95 - PIERCE M.I.

Lymphosarcoma and Hodgkin's disease in children.

Proc. the fourth National Cancer Conference, Philadelphia,
J.B. Lippincott Company 1960, 559.

- 96 - PINKEL D., HUSTU H.O., AUR R.J.A., SMITH K., BORELLA L.D. and SIMONE J.
Radiotherapy in leukemia and lymphoma of children
Cancer 1977, 39, 817-824.
- 97 - PINKEL D., JOHNSON N., AUR R.J.A.
Non Hodgkin's lymphoma in children.
Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 298-323.
- 98 - PORTLOCK S.C., ROSENBERG S.A.
Combination chemotherapy with cyclophosphamide : vincristine and prednisone in advanced non Hodgkin's lymphoma.
Cancer 1976, 37, 1275.
- 99 - PRICE R.A., JOHNSON W.W.
The central nervous system in childhood leukemia - I : the arachnoid.
Cancer 1973, 31, 520.
- 100 - PRICE R.A., JOHNSON W.W.
The central nervous system in childhood leukemia - II : subacute leukoencephalopathy.
Cancer 1975, 35, 306.
- 101 - RAPPAPORT H. : HEMOPOIETIC
Tumors of the hemopoietic systems. In atlas of tumour pathology, Section III, fascicule 8.
Armed Forces Institutes of Pathology, Washington 1966, 91-156.
- 102 - RAPPAPORT H., WINTER W.J., HICKS E.B.
Follicular lymphoma : a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases.
Cancer 1956, 9, 792.
- 103 - ROSENBERG S.A., DIAMOND H.D., JASLOWITZ B., CRAVER L.F.
Lymphosarcoma : a review of 1269 cases.
Medicine 1961, 40, 31-84.
- 104 - ROSENBERG S.A., DIAMOND H.D., DARGEON H.W., CRAVER L.F.
Lymphosarcoma in childhood.
New Engl. J. Med. 1958, 259, 505-512.

- 105 - SALAS H., BONNET D., BLAISE-BRENNAN A.M., COUDOUX P. et GEOFFROY H.
Mise au point sur les hématosarcomes non Hodgkiniens.
Med. Int. 1976, 11, 141-154.
- 106 - SCHEY W.L., WHITE H., CONWAY J.J. and al.
Lymphosarcoma in childhood : a roentgenologic and clinical evaluation of 60 children.
Am. J. Roetgenol 1973, 117, 59-72.
- 107 - SCHWEIN P.S., CHABNER B.A., CANELLO G.P., YOUNG B.C., BERARD C., DEVPTA V.T.
Results of combinaison chemotherapy of non Hodgkin's lymphoma.
Brit. J. Cancer 1975, 31 (suppl. II), 465.
- 108 - SIMONE J.V., AUR R.J.A., MUSTO O., VERZOSA M., PINKEL D.
Combined modality therapy to acute lymphocytic leukemia.
Cancer 1975, 35, 25.
- 109 - SONLEY M.J.
Lymphosarcoma in childhood.
Pediatrician 1972/1973, 1, 249-260.
- 110 - SUGARBACKER ED., CRAVER L.F.
Lymphosarcoma : study of 196 cases with biops.
J.A.M.A., 1940, 17, 112-117.
- 111 - SULLIVAN M.P.
Treatment of lymphoma.
Cancer 1975, 35, 991-995.
- 112 - SULLIVAN M.P.
Leukemic transformation in lymphosarcoma of childhood.
Pediatrics 1962, 29, 589.
- 113 - SWENSON N.L., KUROHARA S.S. and GEORGE F.W.
Complete regressions following abdominal irradiation alone, of chylothorax complicating lymphosarcoma.
Radiology 1966, 87, 635.
- 114 - SYMMERS D.
Follicular lymphadenomegaly with splenomegaly. A newly recognized disease of the lymphatic system.
Arch. Path. 1927, 3, 816.

115 - VALLIN J.

Localisations digestives des hémopathies malignes.

Rev. Prat. 1967, 17, 747-754.

116 - VOIGT J.J., BUGAT R., COMBES P.F.

Localisations digestives des lymphomes malins non Hodgkiniens.

Nouv. Press. Med. 1978, 7, 1407.

117 - TERRACOL J.

Les maladies de l'oesophage.

Masson Edit. 1938.

118 - WANG C.C., PETERSEN J.A.

Malignant lymphoma of the gastro-intestinal tract.

Acta Radiol. 1956, 46, 523-532.

119 - WANG C.C., PETERSEN J.A.

Malignant lymphoma of the gastro-intestinal tract.

Acta Radiol. 1956, 46, 523-532.

119 - WEILLER P.J., GABRIEL B., MONGIN M.

Les hématosarcomes non Hodgkiniens (à propos de 29 observations).

Marseille Médical 1973, 110, 285-307.

120 - WOLLNER N., BURCHENAL J.H., LIEBERMAN P.H., EXELBY P., D'ANGIO G.,
MURPHY M.L.

Non Hodgkin's lymphoma in children (a comparative study of two modalities of therapy).

Cancer 1976, 37, 123-134.

121 - WOLLNER N., BURCHENAL J.H., LIEBERMAN P.H., EXELBY P., D'ANGIO G. and
MURPHY M.L.

Non Hodgkin's lymphoma in children.

Med. Ped. Oncol. 1975 1, 235.

122 - WOLLNER N., LIEBERMAN P.H., EXELBY P., D'ANGIO G., BURCHENAL J.H.,
FANGS and MURPHY M.L.

Non Hodgkin's lymphoma in children : results of treatment with LS A₂-L₂ protocol.

Brit. J. Cancer 1975, 31, (suppl. II), 327.

123 - WORGAN D.a,d BALDOCK G.R.

Lymphosarcoma of the oesophagus.

J. Laryngol. Otol. 1976, 90, 207-210.

124 - WORKSHOP for CLASSIFICATION of NON HODGKIN'S LYMPHOMAS

Warenton Virginia 1975, 4, 9.

- oOo -

